

Reference 4

<http://www.med66.com/html/ziliao/07/34/3ad9b2048e580655c901c44e06d9dd69.htm>

中药颗粒剂的制备方法

中国医学教育网收集整理

一、水溶性颗粒剂的制备方法

〔一〕提取方法

因中药含有效成分的不同及对颗粒剂溶解性的要求不同,应采用不同的溶剂和方法进行提取。多数药物用煎煮法提取,也有用渗漉法、浸渍法及回流法提取。含挥发油的药材还可用“双提法”。

1. 煎煮法 系将药材加水煎煮取汁的方法。一般操作过程如下:取药材,适当地切碎或粉碎,置适宜煎煮容器中,加适量水使浸没药材,浸泡适宜时间后,加热至沸,浸出一定时间,分离煎出液,药渣依法煎出2—3次,收集各煎出液,离心分离或沉降滤过后,低温浓缩至规定浓度。稠膏的比重一般热测(80—90℃)为1.30—1.35。

为了减少颗粒剂的服用量和引湿性,常采用水煮醇沉淀法,即将水煎煮液蒸发至一定浓度(一般比重为1:1左右),冷后加入1—2倍量的乙醇,充分混匀,放置过夜,使其沉淀,次日取其上清液(必要时滤过),沉淀物用少量50%—60%乙醇洗净,洗液与滤液合并,减压回收乙醇后,待浓缩至一定浓度时移置冷处(或加一定量水,混匀)静置一定时间,使沉淀完全,率过,滤液低温蒸发至稠膏状。

煎煮法适用于有效成分能溶于水,且对湿、热均较稳定的药材。煎煮法为目前颗粒剂生产中最常用方法,除醇溶性药物外,所有颗粒剂药物的提取和制稠膏均用此法。

2. 浸渍法 系将药材用适当的溶剂在常温或温热条件下浸泡,使有效成分浸出的一种方法。其操作方法如下:将药材粉碎成粗末或切成饮片,置于有盖容器中,加入规定量的溶剂后密封,搅拌或振荡,浸渍3—5天或规定时间,使有效成分充分浸出,倾取上清液,滤过,压榨残渣液,合并滤液和压榨液,静止24小时,滤过即得。

浸渍法适用于带粘性、无组织结构、新鲜及易于膨胀的药材的浸取,尤其适用于有效成分遇热易挥发或易破坏的药材。但是具有操作周期长,浸出溶剂用量较大,且往往浸出效率差,不易完全浸出等缺点。

3. 渗漉法 系将经过适宜加工后的药材粉末装于渗漉器内,浸出溶剂从渗漉器上部添加,溶剂渗过药材层往下流动过程中浸出的方法。其一般操作方法如下:进行渗漉前,先将药材粉末放在有盖容器内,再加入药材量60%—70%的浸出溶剂均匀润湿后,密闭,放置15分钟至数小时,使药材充分膨胀以免在渗漉筒内膨胀。取适量脱脂棉,用浸出液湿润后,轻轻垫铺在渗漉筒的底部,然后将已润湿膨胀的药粉分次装入渗漉筒中,每次投入后均匀压平。松紧程度根据药材及浸出溶剂而定。装完后,用滤纸或纱布将上面覆盖,并加一些玻璃珠或石块之类的重物,以防加溶剂时药粉浮起;操作时,先打开渗漉筒浸出液出口之活塞,从上部缓缓加入溶剂至高出药粉数厘米,加盖放置浸渍24—48小时,使溶剂充分渗透扩散。渗漉时,溶剂渗入药材的细胞中溶解大量的可溶性物质之后,浓度增高,比重增大而向下移动,上层的浸出溶剂或较稀浸出液煤置换其位置,造成良好的细胞壁内外浓度差。渗漉法浸出效果及提取程度均优于浸渍法。

渗漉法对药材粒度及工艺条件的要求较高,一般渗漉液流出速度以1kg药材计算,慢速浸出以1—3ml/min为宜;快速浸出以3—5ml/min为宜。渗漉过程中,随时补充溶剂,使药材中有效成分充分浸出。浸出溶剂的用量一般为1:4—8(药材粉末:浸出溶剂)。

4. 其它

(1)动态温浸工艺:将原药材破碎到规定粒度,使药材与溶媒有效接触面积扩大。在适当的温度范围内保持恒温,用机械搅拌促进流动,实现药材界面内外浓度差,有利于有效成分快速浸提,而低温温浸,药液不沸腾,避免了淀粉的过分裂解糊化。既方便了固液分离和离心除杂,又避免了水蒸气共沸蒸馏成分的损失。因此,动态温浸工艺与传统的静态沸腾提取工艺相比,具有提取效率高,保存有效成分多,缩短工时,降低耗能等优点。

(2) 超速离心除杂与超滤除杂技术: 与传统的醇沉除杂工艺相比, 超速离心与超滤(采用微孔滤膜, 经加压滤过)除杂技术, 避免了具有免疫调节作用的多糖和肽类成分的损失, 天然成分保留较完全, 既使中药汤剂的特色得到发挥, 同时又缩小了剂量, 制得的颗粒质量高, 稳定性好”。

(二) 浓缩、干燥技术

药材中指标成分提取后, 制成原颗粒之前应得到流动性粉末为宜, 因此提取液必须浓缩与干燥, 需要一定温度除去水, 伴随有效成分的损失与破坏。如长瓣金莲花的水煎液常压浓缩 1 小时、16 小时及 26 小时, 总黄酮含量分别降低 6.25%、20% 及 39%, 时间越长有效成分破坏越多。又如采用常压浓缩或减压浓缩制备三黄泻心汤干浸膏, 结果成品中番泻苷、黄芩苷的含量降低了 23%—94%, 改用反渗透液浓缩和喷雾干燥技术, 含量仍降低 1%—6%, 当归芍药汤的汤液作成软膏后, 其苍术醇和 β -桉醇含量分别只有原药材的 0.04% 和 0.14%。

通常浓缩最简易是采用真空度 1.33kPa (即 10mmHg), 温度约 40℃ 即可, 若采用薄膜浓缩、离心薄膜浓缩则效率可提高, 且可降低对有效成分的影响。

浓缩液一般浓缩到 20%—50%, 进行干燥, 喷雾干燥操作简便、速度快, 产品细度均匀, 干燥过程液滴干燥的实际温度仅 35—50℃, 在几秒或十几秒钟完成, 被干燥物料不致发生过热现象, 不耐热或对热不稳定的成分不致破坏, 如大黄浓缩液以进风温度 20℃、出风温度 105℃ 进行干燥, 其番泻苷 A 几乎不分解, 但高于上述温度会分解。大多数中药成分浓缩液的进风温度在 110—130℃, 出风温度 65—80℃, 都能喷出流动性好的粉末。

近年来, 有人认为最佳干燥条件应从控制液温和浸膏粒度大小着手。液滴大小可用激光测定, 其原理是激光的折射角能定量地随粒度大小而变化。该平均粒径随着雾化器转速的增加而减小, 干浸膏粉末的粒度大小由光学显微镜或库氏测定仪改为精确度高的激光测定, 干浸膏粉末粒度和汤液液滴大小是相互关联的, 如庶黄附子细辛汤的干浸膏粉末的粒度比其雾滴直径要小得多。

浸膏剂的浓缩与干燥方法很多, 最近常用于中药浸膏的浓缩或干燥的新技术有: 薄膜浓缩、反渗透法和喷雾干燥、离心喷雾干燥、微波干燥及远红外干燥技术等。现举例说明喷雾干燥与冷冻干燥技术在中药颗粒剂制备中的应用。

1. 喷雾干燥与干法制粒工艺 该法是将药材浸出液经喷雾干燥制成干浸膏粉, 加入辅料, 先预压成粗片, 然后粉碎成颗粒的一种新工艺。它实现了瞬间干燥, 防止了有效成分损失, 同时保证了颗粒和性状的均一性, 使颗粒具有较稳定的崩解性和溶散性, 从而克服了湿法造粒工艺的溶媒残留、变色、储存不稳定等缺点。上海中药制药厂利用动态水提取和干法制粒工艺, 成功地研制出粒度集中、不易粘连的六味地黄丸(颗粒型)冲剂。

2. 冷冻浓缩与冷冻干燥技术 冷冻浓缩技术是使药液于 -5—20℃ 低温冷冻, 通过不断搅拌使结出冰块成为微粒, 然后以离心机除去冰屑而得到浓缩的浸膏。此种超低温浓缩可达到有效成分的高保留率。如桂枝芍药汤中的有效成分桂皮醛, 采用冷冻浓缩法可保留该成分为一般真空加热浓缩法的 50 倍之多。但反潮性强, 成本高, 未能用于大量生产。

小太郎株式会社为了保证成品质量, 在生药煎液高真空浓缩后采用冷冻干燥, 先降温至 -50℃。在高真空下干燥。冷冻浓缩和冷冻干燥技术, 可以保证中药挥发性有效成分在生产中不被破坏或损失。

[三] 制粒方法

中药颗粒剂制粒的程序一般是将浓缩到一定比重范围的浸膏按比例与辅料捏合, 必要时加适量的润湿剂, 整粒, 干燥。

成型技术可分为三种: 干法成型、湿法成型和直接成型。

1. 干法成型 系在干燥浸膏粉末中加入适宜的辅料(如干粘合剂), 混匀后, 加压成逐步整到符合要求的粒度。若一步整粒, 收率差, 若制粒是由压片机和粉碎机(振荡式)组合而成, 则成型率也较低, 如小青龙汤的颗粒成型率只有 30%—40%, 如用现代技术自动生产的制粒设备系统, 生产小青龙汤的颗粒, 成型率为 65%—70

%,且每批颗粒的质量相差无几,溶出性一致。

干法成型不受溶剂和温度的影响,易于制备成型,质量稳定,比湿法制粒简易,崩解性与溶出性好。但要有固定的设备。

2 湿法成型 系利用干燥浸膏粉末本身含有多量的粘液质、多相类等物质为粘合剂,与适宜辅料(如赋形剂等)混匀后,必要时在80℃以下热风干燥除去少量水分,然后加润湿剂(常用90%乙醇)制成软材,用挤压式造粒机或高速离心切片机等制成湿粒。湿粒干燥一般使用通气式干燥机、平行流干燥机或减压干燥机(减压干燥时的真空度一般为2.67—13.3kpa),最后整粒的机械有振荡器和按筒式成粒器。也可用造粒机整粒。湿法成型必须优选辅料,处方合理才能使质量稳定,确保颗粒剂的崩解性与溶出性。

3. 直接成型 系由湿法成型演变而来,特点是炼合成软材,造粒与干燥三道工序同时进行,即流化造粒。此流化造粒是通过确定喷雾量、喷雾时间、风量、温度等条件,自动化造粒,收率比其它方法均高。但由于制粒过程中,颗粒的成长如滚雪球而成的,雾滴大小与颗粒成长呈正相关,雾滴大小受到液体流量、比率的影响,当气体流量固定,液体量增大时其比率减小,同时增大雾滴也可增大了颗粒的粒度,例如粘合剂的液体流量为85g/min时,平均颗粒的粒径为240μm,若为145g/min时,颗粒为278μm相反,若粘合剂溶液的流量不变,增加喷雾的空气压力,可增加比率,减小雾滴,减小照粒的粒度。例如空气压力为0.1kg/cm²时,平均颗粒的粒径为438μm,若为2.0kg/cm²时,颗粒的粒径为292μm,在制粒时,不但能蒸发颗粒中的水分,同时还蒸发雾滴的水分,所以升高进风温度,可降低颗粒的粒度,如进风温度为25℃时,粒径为311μm;40℃时粒径为272μm,55℃时为粒径235μm。由于在沸腾中相互摩擦,所制颗粒较松,细粉多,且因大量热风,损失也大。影响流化造粒的因素大小顺序为:喷雾空气压力>粉体粒度>进出口温度>风量。

流化造粒的处方组成很重要,通常中药颗粒剂的处方中除主药为干燥浸膏粉末外,应加入适宜的辅料,使粉末易聚集而成粒。

另一种直接造粒法是离心成型,其原理是以白砂糖为颗粒的核,先置于圆形容器内。当容器的底部高速旋转时,白砂糖沿容器的周围旋转。在这种状态下,直接将药材提取液喷雾,鼓风机吹入热风干燥,可得球形的颗粒或细粒剂。此法优点是中药成方的提取液可不经处理直接使用;不论是制颗粒剂或细粒剂,其收率均高;粒度均圆整,缺点是生产能力小,一次造粒所用的时间较长。

近年来新辅料的出现、将逐步替代以糖为核心的工艺,从而进一步提高产品质量。

4. 举例

例1. 中药冲剂流动制粒工艺条件的试验

原料为黄芩汤(黄芩9g、白芍6g、干草6g、大枣6g)水煎醇提取液和板蓝根冲剂、生脉饮冲剂、脉安冲剂、感冒清热冲剂的提取液。辅料为蔗糖、乳糖,有不同粒度。

利用影响因素试验,正交设计的方法考查了热风的进出口温度、雾化药液的压缩空气压力、母核粉体的粒度和流化室内沸腾流动的风量等对制粒的影响。试验结果,对制粒影响大小的顺序依次为:压力>粒度>温度>风量。最适工艺条件为:进口温度110℃,出口温度50℃,喷雾压力1.1kg/cm²,风量1.5档,粉体粒度40—60目。

例2. 养胃冲剂的制备

朱婉珍等以养胃冲剂为对象,研究了直接喷雾法和超滤喷雾法两种改进工艺。超滤是一门高新技术,属物理分离方法,采用此法来代替传统的醇沉分离法,具有很多优点:

(1)芍药苷含量比较:芍药苷为本颗粒剂的指标成分,以其含量作为主要的质量指标。经超滤法前后的测定结果证明:若以超滤前含量为100%,超滤后可达99%以上,而同批药液经醇沉处理,含量只能达到64.98%—74.98%。比起滤法低得多。

(2)得膏率比较:以超滤或醇沉作为分离杂质的方法,均可减少浸膏得率。若以原工艺得膏率为100%,则超滤法为35%—49%,醇沉法63%—76%。故超滤法比醇沉法能更多地保留有效成分(芍药苷)和除去更多的杂质。

(3) 酶解法作超滤前处理, 可以提高浓缩速度, 经试验对照得知能提高浓缩效率, 若酶解前浓缩速度为 100%, 则经酶解处理的同批药液的浓缩速率为 111.4%。酶解对药液含量基本没有影响。若以末酶解液含量为 100%, 则同批酶解含量在 98.6%—101.14% 之间。

例 3. 低糖型慈禧春宝冲剂的制备

刘雪芬等利用喷雾制粒方法制备了低糖型的慈禧春宝冲剂, 研究了喷雾空气压力、粉体粒度、风温和风量对喷雾制粒干燥的影响。试验结果表明:

(1) 雾化药液的压缩空气压力越大, 喷出的液滴越小, 反之雾滴则越大。如果雾化液滴太小, 可能在喷到辅料粉体前就被热风吹成粉末状, 不易形成颗粒, 如雾化液滴太大, 则不易喷洒均匀, 成粒也困难。

(2) 本法制粒必须有一定数量, 粒度适宜而均匀的物体作为颗粒的母核, 即以辅料蔗糖粉为粉体, 粉碎粒度以 120 目为宜。

(3) 进口出口热风温度控制是本法制粒的关键条件之一, 如果进口热风温度过高, 易造成药物的热敏成分, 尤其是中药有效成分破坏而降低药效, 也易造成喷雾药滴未与辅料粉体接触便被干燥成粉而不能凝聚成粒; 若进口热风温度过低, 则易造成凝聚颗粒难以及时干燥而结块成团。进口热风温度为 80—100℃, 出口热风温度为 50—60℃为宜。

(4) 由风机压缩空气使粉体在流化床“沸腾”翻滚的风量大小, 也是本法制粒的关键条件之一。如果风量过大, 粉体“沸腾”过猛, 可造成大量粉粒积于滤袋器上, 喷雾制粒效果不佳, 细粉过多; 若风量过小则无力促使粉体充分“沸腾”, 也不能制出均匀颗粒, 且易结成团块, 难以干燥。

慈禧春宝冲剂具有颗粒均匀、成品率高、生产周期短、受热时间短的特点。另外该制备方法污染少, 工序少, 占地面积小, 防止粉尘飞扬, 适合文明生产等优点。

(四) 湿颗粒的干燥

湿粒制成后, 应尽可能迅速干燥, 放置过久湿粒易结块或变质。干燥温度一般以 60—80℃为宜。注意干燥温度应逐渐升高, 否则颗粒的表面于燥易结成一层硬膜而影响内部水分的蒸发; 而且颗粒中的糖粉遇高温时能熔化, 使颗粒坚硬, 糖粉与其共存时, 温度稍高即结成粘块。

颗粒的干燥程度可通过测定含水量进行控制, 一般应控制在 2% 以内。生产中凭经验掌握, 即用手紧握干粒, 当在手放松后颗粒不应粘结成团, 手拳也不应有细粉, 无潮湿感觉即可。干燥设备的类型较多, 生产上常用的有烘箱或烘房、沸腾干燥装置、振动式远红外干燥机。

1. 烘箱或烘房 是常用的气流干燥设备, 将湿颗粒堆放于烘盘上, 厚度以不超过 2cm 为宜。烘盘置于搁架上或烘车搁架上, 集中送入干燥箱内干燥。这种干燥方法对被干燥物料的性质要求不严, 适应性较广, 但是这种干燥方法有许多缺点, 主要体现在以下三点: ①在干燥过程中, 被干燥的颗粒处于静态, 受热面小, 因而包裹于颗粒内的水分难以蒸发, 干燥时间长, 效率低, 浪费能源。②颗粒受热不均, 容易因受热时间过长或过热而引起成分的破坏。③工人劳动强度大, 操作条件差。

2. 沸腾干燥 又名流化床干燥, 沸腾干燥是流化技术在干燥上的一个新发展。沸腾干燥的原理: 是利用热空气气流使湿颗粒悬浮, 呈流态, 如“沸腾状”, 物料的跳动大大地增加了蒸发面, 热空气在湿颗粒间通过, 在动态下进行热交换, 带走水气, 达到干燥的目的。负压抽气法沸腾干燥, 能使水蒸气快速排出, 厢式负压沸腾干燥床即为此类干燥设备。沸腾干燥主要用于颗粒性物料的干燥, 如颗粒剂、片剂等颗粒干燥。沸腾干燥效率高, 干燥速度快, 产量大, 干燥均匀, 干燥温度低, 操作方便, 适于同品种连续大量生产。沸腾干燥法的干颗粒中, 细颗粒比例高, 但细粉比例不高, 有时干颗粒不够坚实完整。此外干燥室内不易清洗, 尤其是有色制剂颗粒干燥时给清洁工作带来困难。

3. 振动式远红外干燥机 应用振动式远红外干燥机进行颗粒干燥, 是 70 年代发展起来的一项新技术。其原理是远红外加热干燥, 主要利用远红外辐射源所发出的远红外射线, 直接被加热的物体所吸收, 产生分子共振, 引起分子原子的振动和转动, 从而直接变为热能使物体发热升温, 达到干燥目的。性能特点: 振动式远红外干燥机具有快速、优质和耗能低的特点。快速, 湿颗粒在机内停留 6—8 分钟, 而通过远红外辐射时仅 1.5—

2.5分钟,箱内气相温度达68℃,干燥能力每小时干燥干料120kg。干燥时物料最高温度为90℃,由于加热时间短,药物成分不易破坏,颗粒也起灭菌作用。颗粒外观色泽鲜艳均匀、香味好。成品含水量达到2%以上,达到优品水平。耗费低,平均每度电能干燥药物3.5kg。振动式远红外干燥对被干燥颗粒的性质有一定的要求,有些颗粒剂湿粒粘度较大,若不经任何处理,直接进入振动式远红外烘箱,在干燥过程中颗粒容易粘结,形成大颗粒或块状物,使包裹于大颗粒内的水分难以蒸发,部分颗粒还容易粘结在远红外烘箱振槽板面上,造成积料和结焦现象。因此,在使用振动式远红外烘箱干燥颗粒前,先对湿颗粒进行室温去湿处理,使颗粒的性质能满足要求。采用空气除湿机或硅胶吸湿等方法能较好地解决上述问题。

4. 空气除湿机

(1)原理:空气湿度是影响干燥的各种因素之一。室温去湿工艺系利用空气除湿机除去空气中所含的水分,降低有限空间的湿度,从而进一步除去湿颗粒中的水分,改变湿粒的物理性质,使其能符合振动式远红外烘箱对被干燥物料的要求。

(2)操作:特制粒机上制出的湿颗粒摊于洁净的铝盘内,叠放在专用的车架上,摊入装有KQ7-6去湿机的密闭房间内,静置去湿6-8小时,至颗粒表面近干,粘度减小,变得较原来疏松,容易分散为度。一般湿颗粒经去湿后过直径5mm的圆形孔筛,筛去偶块、条块,然后入振荡加料斗,转送入振动式远红外烘箱中干燥。

(3)效果:湿颗粒经去湿、过筛、整粒后,颗粒自由地在振动式远红外烘箱内上下振荡传送,避免了原来颗粒相互间容易粘结和在烘箱振槽板面上容易产生粘连等现象,缩短了干燥时间,提高了干燥效率,经去湿后,颗粒只需一次干燥,干燥时间6-8分钟,就能符合要求,耗电量相应下降,成品的外观质量和内在质量都有明显的提高。

(五)整粒

湿粒用各种干燥设备干燥后,可能有结块粘连等,须再通过摇摆式颗粒机,过一号筛(12-14目),使大颗粒磨碎,再通过四号筛(60目)除去细小颗粒和细粉,筛下的细小颗粒和细粉可重新制粒,或并入下次同一批药粉中,混匀制粒。

颗粒剂处方中若含芳香挥发性成分,一般宜溶于适量乙醇中,用雾化器均匀地喷洒在干燥的颗粒上,然后密封放置一定时间,等穿透均匀吸收后方可进行包装。

[六]包装

颗粒剂中因含有浸膏或少量蔗糖,极易吸潮溶化,故应密封包装和干燥贮藏。用复合铝塑袋分装,不易透湿、透气,贮存期内一般不会出现吸潮软化现象。

二、酒溶性颗粒剂的制备方法

酒溶性颗粒剂加入白酒后即溶解成为澄清的药酒,可代替药酒服用。

(一)制备酒溶性颗粒剂的要求

1. 处方中药材的有效成分应易溶于稀乙醇中。
2. 提取时所用的溶剂为乙醇,但其含醇量应与欲饮白酒含醇量相同溶于白酒后保持澄明度。一般以60度的白酒计算。
3. 所加赋形剂应能溶于欲饮白酒中,通常加糖或其他可溶性矫味剂。
4. 一般每包颗粒的剂量,应以能冲泡成药酒0.25-0.5kg为宜,由病人根据规定量饮用。

[二]制法

1. 提取 采用渗漉法或浸渍法、回流法等方法,以60%左右乙醇为溶剂(或欲饮白酒的含醇度数),提取液回收乙醇后,浓缩至稠膏状,备用。

2. 制粒、干燥、整粒、包装 与水溶性颗粒剂类同。

三、混悬性颗粒剂的制备方法

混悬性颗粒剂是将方中部分药材提取制成稠膏，另部分药材粉碎成极细粉加入制成的颗粒剂，用水冲后不能全部溶解，而成混悬性液体。这类颗粒剂应用较少，当处方中含挥发性或热敏性成分，药材量较多，且是主要药物，将这部分药材粉碎成极细粉加入，药物既起治疗作用，又是赋形剂，可节省其它赋形剂，降低成本。

其制法为：将含挥发性、热敏性或淀粉较多的药材粉碎成细粉，过六号筛备用；一般性药材，以水为溶剂，煎煮提取，煎液浓缩至稠膏备用；将稠膏与药材细粉及糖粉适量混匀，制成软材，然后再通过一号筛（12—14目）制成湿颗粒，60℃以下干燥，干颗粒再通过一号筛整粒，分装，即得。

四、泡腾性颗粒剂的制备方法

泡腾性颗粒剂是利用有机酸与弱碱遇水作用产生二氧化碳气体，使药液产生气泡呈泡腾状态的一种颗粒剂。由于酸与碱中和反应，产生二氧化碳，使颗粒疏松，崩裂，具速溶性同时，二氧化碳溶于水后呈酸性，能刺激味蕾，因而可达到矫味的作用，若再配有甜味剂和芳香剂，可以得到碳酸饮料的风味。常用的有机酸有枸橼酸、酒石酸等，弱碱有碳酸氢钠、碳酸钠等。

其制法为：将方药按一般水溶性颗粒剂提取，精制得稠膏或干浸膏粉，分成二份，一份中加入有机酸制成酸性颗粒，干燥，备用；另一份中加入弱碱制成碱性颗粒，干燥，备用；将酸性与碱性颗粒混匀，包装，即得。

将泡腾物料碳酸氢钠与枸橼酸（或酒石酸），各与糖粉及稠浸膏分别制成两种颗粒，干燥，再将两种颗粒混合均匀，整粒，分装。也可以将部分糖粉与碳酸氢钠混匀，用蒸馏水喷雾制粒，挤压过12目筛，70℃左右干燥，整粒。将剩余糖粉与稠膏混匀，制软材，挤压过12目筛制颗粒，70℃左右干燥、整粒。再将以上两项颗粒合并，喷入香精，加入枸橼酸混匀，过12目筛3—4次后，分装于塑料袋内。必须注意控制干颗粒的水分，以免在服前酸与碱已发生反应。

五、环糊精在中药颗粒剂中的应用

目前，国内生产的中药颗粒剂主要存在吸湿性强，香气不足，贮存期短，颗粒均匀度较差等质量问题。

解决上述问题较为复杂，涉及到许多领域，除采用新型辅料（如乳糖、纤维素、甘露醇）、超细微粒防潮剂（如无水硅胶）、新工艺（如冷冻干燥）外，最重要的是开展生物药剂学的基础研究。如在药剂中加入聚乙二醇（PEG）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、微晶纤维素（MCC）、环糊精（CD）以及右旋糖酐、谷氨 L—谷氨酸等高分子化合物或有机大分子。许多药物分子能通过范德华力与上述物质生成络合物或包合物，从而改变药物的性质（如溶解度、稳定性、生物利用度等）。

近年来，环糊精在药剂学中的应用更为引人注目。多个葡萄糖分子经水解，彼此按 α -1, 4 碳连接起来，形成串状结构化合物称为直链糊精，简称糊精。如果糊精两端的葡萄糖分子也按 α -1, 4 碳相连接，形成封闭结构的环状低聚糖，称为环状糊精（cyclodextrin）简称 CD。经 x 衍射和核磁共振证实了 CD 的立体结构是环状中空圆筒形，筒内为疏水区，筒直径随 CD 种类而异。

由于这种筒形结构，使得形状和大小合适的疏水性药物分子或官能团能嵌入笼形分子的空洞中，形成包合物。一个分子即是一个包裹，所以又称分子囊。从溶解度、稳定性等一系列物理、化学性质看，包合物与原药物均有较大差别。

一般药物被包合后，具有以下特点：溶解度增大，稳定性提高，液体药物可粉末化，可防止挥发性成分挥发，掩盖药物的不良气味或味道，调节释药速率，提高药物的生物利用度，降低药物的刺激性与毒副作用等。

包合物的制备方法：

1. 饱和水溶液法 将环糊精配成饱和溶液，加入药物，混合30分钟以上环糊精起包合作用形成包合物。可定量地将包合物分离出来。

如大蒜油- β -CD 包合物的制备:按大蒜油和 β -CD 投料比 1:12 称取大蒜油,用少量乙醇稀释后,在不断搅拌下加入 β -CD 饱和水溶液中,调 PH 约为 5,在 20℃ 搅拌 5 小时,所得混悬液冷藏放置,抽滤,真空干燥。即得白色粉末状包合物,大蒜不良臭味基本上被掩盖。

2. 研磨法 取 β -CD 加入 2-5 倍量的水混合,研匀,加入药物(难溶性药物应先溶于有机溶剂中),充分研磨至糊状物,低温干燥后,再用适宜的有机溶剂洗净,干燥,即得。

· 冷冻干燥法 此法适用于制成包合物后易溶于水、且在干燥过程中易分解、变色的药物。所得成品疏松,溶解度好,可制成粉针剂。

4. 喷雾干燥法 此法适用于难溶性、疏水性药物。如地西洋与 β -CD 用喷雾干燥法制得的包合物。环糊精增加了地西洋的溶解度,也提高了地西洋的生物利用度。

上述几种方法适用的条件不一样,包合率与产率等也不相同。

在中药颗粒剂中的应用实例有挥发油 β -CD 包合物制备和消炎浸膏 β -CD 环糊精包合物制备等。

第三节 中药颗粒剂的质量要求

1. 辅料用量 颗粒剂加辅料量按制法不同,要求不一样,加用提取液制成清膏制粒,辅料不超过干膏量的 2 倍;如在加入药材细粉时,不超过清膏量的 5 倍。

2. 外观性状 颗粒剂应干燥,颗粒均匀,色泽一致,无吸潮、软化、结块、潮解等现象。

3. 溶化性 除另有规定外,取颗粒剂 10g 加热水 200ml,搅拌 5 分钟;可溶性颗粒剂应全部溶化或轻微浑浊,但不得有异物。泡腾颗粒剂应取单剂量颗粒剂 6 包(瓶)按下列方法测定,均应符合规定。取单剂量泡腾颗粒剂 1 包置 250ml 烧杯中,烧杯内盛有 200ml 水,水温为 15-25℃,应迅速产生二氧化碳气体,5 分钟内颗粒应完全分散或溶解在水中。凡规定检查溶出度和释放度的颗粒剂可不检查溶化性。

4. 检度 除另有规定外,照《中国药典》(2000 年版)附录比 IXE 第二法(2)粒度测定法检查,不能通过一号筛(2000 μ m)与能通过五号筛(180 μ m)的总和不得超过供试量的 15%。细粒剂的粒度:不能通过五号筛(180 μ m)与能通过九号筛(75 μ m)的总和不得超过供试量的 10%。

5. 装量(或重量)差异 单剂量包装的颗粒剂应做装量差异检查,凡规定检查含量均匀度的颗粒剂,可不进行装量差异检查。

(1) 装量差异:单剂量包装的颗粒剂的装量差异限度,应符合表 10-2 的规定。取供试品 10 包(瓶),除去包装,分别精密称定每包(瓶)内容物的重量,求出每包(瓶)内容物的装量与平均装量。每包(瓶)装量与平均装量相比较【凡无含量测定的颗粒剂,每包(瓶)的装量与标示装量相比较】,超出装量差异限度的颗粒剂不得多于 2 包(瓶),并不得有 1 包(瓶)超出装量差异限度 1 倍。

(2) 装量:多剂量包装的颗粒剂,照最低装量检查法(附录 XF)检查,应符合规定。

6. 卫生学检查 应符合卫生部《药品卫生标准》的有关规定。

二、影响中药颗粒剂质量的因素

(一) 药材原料

制备冲剂所选用药材不但注重地道药材、区分药材的真伪、质量优劣,而且要根据药树的特性分析其是否适宜此剂型。

(二) 药材煎煮次数与时间

制备益母草冲剂,取同产地同批次药材水煎1次,时间3小时;水煎2次,第1次2小时,第2次1小时;水煎煮3次,每次1小时。3种提取法的得膏率分别为10.9%、13.8%和15.1%,以第3种方法为优,但煎煮次数越多,能源、工时消耗越大。所以大量生产冲剂,一般采用两次煎煮,二汁代水比较好。

(三)清膏的比重

药材经水煎煮,去渣浓缩后得清膏。经实践证明,清膏比重越大,和糖粉混合制粒或压块崩解时限越长。

(四)颗粒的烘干温度与时间

颗粒干燥温度应逐渐升高,否则颗粒的表面干燥后不仅会结成一硬膜而影响内部水分的蒸发,而且颗粒中的糖粉因骤遇高温能熔化,使颗粒变坚硬而影响崩解。干燥温度一般控制为60—80℃为宜。

(五)颗粒的含水量

颗粒的含水量与机压时冲剂的成型质量及药品在贮藏期间质量变化有密切关系。含水量过高,生产块状冲剂易粘冲,贮存间易变质。含水量过少,则不宜成块。颗粒含水量以控制在3%—5%为宜。

(六)颗粒的均匀度

颗粒均匀度对颗粒剂的外观质量有较大影响。颗粒型的冲剂一般选用14—18目筛制成颗粒,于70℃以下烘干,再用10—12目筛整粒即可。

颗粒剂的质量受多方面的因素影响;今后如何进一步提高质量,加强质量控制,还应对药材的定性鉴别、含量分析、理化常数的测定等方面进行研究,逐步向质量标准化、科学化作进一步的探讨。

(四)湿颗粒的干燥

湿粒制成后,应尽可能迅速干燥,放置过久湿粒易结块或变质。干燥温度一般以60—80℃为宜。注意干燥温度应逐渐升高,否则颗粒的表面干燥易结成一硬膜而影响内部水分的蒸发;而且颗粒中的糖粉骤遇高温时能熔化,使颗粒坚硬,糖粉与其共存时,温度稍高即结成粘块。

颗粒的干燥程度可通过测定含水量进行控制,一般应控制在2%以内。生产中凭经验掌握,即用手紧捏干粒,当在手放松后颗粒不应粘结成团,手拳也不应有细粉,无潮湿感觉即可。干燥设备的类型较多,生产上常用的有烘箱或烘房、沸腾干燥装置、振动式远红外干燥机。

1. 烘箱或烘房 是常用的气流干燥设备,将湿颗粒堆放于烘盘上,厚度以不超过2cm为宜。烘盘置于搁架上或烘车搁架上,集中送入干燥箱内干燥。这种干燥方法对被干燥物料的性质要求不严,适应性较广,但是这种干燥方法有许多缺点,主要体现在以下三点:①在干燥过程中,被干燥的颗粒处于静态,受热面小,因而包裹于颗粒内的水分难以蒸发,干燥时间长,效率低,浪费能源。②颗粒受热不均,容易因受热时间过长或过热而引起成分的破坏。③工人劳动强度大,操作条件差。

2. 沸腾干燥 又名流化床干燥,沸腾干燥是流化技术在干燥上的一个新发展。沸腾干燥的原理:是利用热空气流使湿颗粒悬浮,呈流态,如“沸腾状”,物料的跳动大大地增加了蒸发面,热空气在湿颗粒间通过,在动态下进行热交换,带走水气,达到干燥的目的。负压抽气法沸腾干燥,能使水蒸气快速排出,厢式负压沸腾干燥床即为此类干燥设备。沸腾干燥主要用于颗粒性物料的干燥,如颗粒剂、片剂等颗粒干燥。沸腾干燥效率高,干燥速度快,产量大,干燥均匀,干燥温度低,操作方便,适于同品种连续大量生产。沸腾干燥法的干颗粒中,细颗粒比例高,但细粉比例不高,有时干颗粒不够坚实完整。此外干燥室内不易清洗,尤其是有色制剂颗粒干燥时给清洁工作带来困难。

3. 振动式远红外干燥机 应用振动式远红外干燥机进行颗粒干燥,是70年代发展起来的一项新技术。其原理是远红外加热干燥,主要利用远红外辐射源所发出的远红外射线,直接被加热的物体所吸收,产生分子共振,引起分子原子的振动和转动,从而直接变为热能使物体发热升温,达到干燥目的。性能特点:振动式远红外干燥机具有快速、优质和耗能低的特点。快速,湿颗粒在机内停留6—8分钟,而通过远红外辐射时仅1.5—

2.5 分钟,箱内气相温度达 68℃,干燥能力每小时干燥干料 120kg。干燥时物料最高温度为 90℃,由于加热时间短,药物成分不易破坏,颗粒也起灭菌作用。颗粒外观色泽鲜艳均匀、香味好。成品含水量达到 2%以上,达到优级品水平。耗费低,平均每度电能干燥药物 3.5kg。振动式远红外干燥对被干燥颗粒的性质有一定的要求,有些颗粒剂湿粒粘度较大,若不经任何处理,直接进入振动式远红外烘箱,在干燥过程中颗粒容易粘结,形成大颗粒或块状物,使包裹于大颗粒内的水分难以蒸发,部分颗粒还容易粘结在远红外烘箱振槽板面上,造成积料和结焦现象。因此,在使用振动式远红外烘箱干燥颗粒前,先对湿颗粒进行室温去湿须处理,使颗粒的性质能满足要求。采用空气除湿机或硅胶吸湿等方法能较好地解决上述问题。

4. 空气除湿机

(1)原理:空气湿度是影响干燥的各种因素之一。室温去湿工艺系利用空气除湿机除去空气中所含的水分,降低有限空间的湿度,从而进一步除去湿颗粒中的水分,改变湿粒的物理性质,使其能符合振动式远红外烘箱对被干燥物料的要求。

(2)操作:特制粒机上制出的湿颗粒摊于洁净的铝盘内,叠放在专用的车架上,摊入装有 KQ7—6 去湿机的密闭房间内,静置去湿 6—8 小时,至颗粒表面近干,粘度减小,变得较原来疏松,容易分散为度。一般湿颗粒经去湿后过直径 5mm 的圆形孔筛,筛去僵块、条块,然后入振荡加料斗,转送入振动式远红外烘箱中干燥。

(3)效果:湿颗粒经去湿、过筛、整粒后,颗粒自由地在振动式远红外烘箱内上下振荡传送,避免了原来颗粒相互间容易粘结和在烘箱振槽板面上容易产生粘连等现象,缩短了干燥时间,提高了干燥效率。经去湿后,颗粒只需一次干燥,干燥时间 6—8 分钟,就能符合要求,耗电量相应下降,成品的外观质量和内在质量都有明显的提高。

(五)整粒

湿粒用各种干燥设备干燥后,可能有结块粘连等,须再通过摇摆式颗粒机,过一号筛(12—14 目),使大颗粒磨碎,再通过四号筛(60 目)除去细小颗粒和细粉,筛下的细小颗粒和细粉可重新制粒,或并入下次同一批药粉中,混匀制粒。

颗粒剂处方中若含芳香挥发性成分,一般宜溶于适量乙醇中,用雾化器均匀地喷洒在干燥的颗粒上,然后密封放置一定时间,等穿透均匀吸收后方可进行包装。

[六]包装

颗粒剂中因含有浸膏或少量蔗糖,极易吸潮溶化,故应密封包装和干燥贮藏。用复合铝塑袋分装,不易透湿、透气,贮存期内一般不会出现吸潮软化现象。

二、酒溶性颗粒剂的制备方法

酒溶性颗粒剂加入白酒后即溶解成为澄清的药酒,可代替药酒服用。

(一)制备酒溶性颗粒剂的要求

1. 处方中药材的有效成分应易溶于稀乙醇中。
2. 提取时所用的溶剂为乙醇,但其含醇量应与欲饮白酒含醇量相同溶于白酒后保持澄明度。一般以 60 度的白酒计算。
3. 所加赋形剂应能溶于欲饮白酒中,通常加糖或其他可溶性矫味剂。
4. 一般每包颗粒的剂量,应以能冲泡成药酒 0.25—0.5kg 为宜,由病人根据规定量饮用。

[二]制法

1. 提取 采用渗漉法或浸渍法、回流法等方法,以 60%左右乙醇为溶剂(或欲饮白酒的含醇度数),提取液回收乙醇后,浓缩至稠膏状,备用。

2. 制粒、干燥、整粒、包装 与水溶性颗粒剂类同。

三、混悬性颗粒剂的制备方法

混悬性颗粒剂是将方中部分药材提取制成稠膏，另部分药材粉碎成极细粉加入制成的颗粒剂，用水冲后不能全部溶解，而成混悬性液体。这类颗粒剂应用较少，当处方中含挥发性或热敏性成分，药材量较多，且是主要药物，将这部分药材粉碎成极细粉加入，药物既起治疗作用，又是赋形剂，可节省其它赋形剂，降低成本。

其制法为：将含挥发性、热敏性或淀粉较多的药材粉碎成细粉，过六号筛备用；一般性药材，以水为溶剂，煎煮提取，煎液浓缩至稠膏备用；将稠膏与药材细粉及糖粉适量混匀，制成软材，然后再通过一号筛（12—14目）制成湿颗粒，60℃以下干燥，干颗粒再通过一号筛整粒，分装，即得。

四、泡腾性颗粒剂的制备方法

泡腾性颗粒剂是利用有机酸与弱碱遇水作用产生二氧化碳气体，使药液产生气泡呈泡腾状态的一种颗粒剂。由于酸与碱中和反应，产生二氧化碳，使颗粒疏松，崩裂，具速溶性同时，二氧化碳溶于水后呈酸性，能刺激味蕾，因而可达到矫味的作用，若再配有甜味剂和芳香剂，可以得到碳酸饮料的风味。常用的有机酸有枸橼酸、酒石酸等，弱碱有碳酸氢钠、碳酸钠等。

其制法为：将方药按一般水溶性颗粒剂提取，精制得稠膏或干浸膏粉，分成二份，一份中加入有机酸制成酸性颗粒，干燥，备用；另一份中加入弱碱制成碱性颗粒，干燥，备用；将酸性颗粒与碱性颗粒混匀，包装，即得。

将泡腾物料碳酸氢钠与枸橼酸（或酒石酸），各与糖粉及稠浸膏分别制成两种颗粒，干燥，再将两种颗粒混合均匀，整粒，分装。也可以将部分糖粉与碳酸氢钠混匀，用蒸馏水喷雾制粒，挤压过12目筛，70℃左右干燥，整粒。将剩余糖粉与稠膏混匀，制软材，挤压过12目筛制颗粒，70℃左右干燥，整粒。再将以上两项颗粒合并，喷入香精，加入枸橼酸混匀，过12目筛3—4次后，分装于塑料袋内。必须注意控制干颗粒的水分，以免在服前酸与碱已发生反应。

五、环糊精在中药颗粒剂中的应用

目前，国内生产的中药颗粒剂主要存在吸潮性强，香气不足，贮存期短，颗粒均匀度较差等质量问题。

解决上述问题较为复杂，涉及到许多领域，除采用新型辅料（如乳糖、纤维素、甘露醇）、超细微粒防潮剂（如无水硅酸）、新工艺（如冷冻干燥）外，最重要的是开展生物药剂学的基础研究。如在药剂中加入聚乙二醇（PEG）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、微晶纤维素（MCC）、环糊精（CD）以及右旋糖酐、谷氨 L—谷氨酸等高分子化合物或有机大分子。许多药物分子能通过范德华力与上述物质生成络合物或包合物，从而改变药物的性质（如溶解度、稳定性、生物利用度等）。

近年来，环糊精在药剂学中的应用更为引人注目。多个葡萄糖分子经水解，彼此按 $\alpha-1, 4$ 碳连接起来，形成串状结构化合物称为直链糊精，简称糊精。如果糊精两端的葡萄糖分子也按 $\alpha-1, 4$ 碳相连接，形成封闭结构的环状低聚糖，称为环状糊精（cyclodextrin）简称 CD。经 X 衍射和核磁共振证实了 CD 的立体结构是环状中空圆筒形，筒内为疏水区，筒直径随 CD 种类而异。

由于这种筒形结构，使得形状和大小合适的疏水性药物分子或官能团能嵌入笼形分子的空洞中，形成包合物。一个分子即是一个包裹，所以又称分子囊。从溶解度、稳定性等一系列物理、化学性质看，包合物与原药物均有较大差别。

一般药物被包合后，具有以下特点：溶解度增大，稳定性提高，液体药物可粉末化，可防止挥发性成分挥发，掩盖药物的不良气味或味道，调节释药速率，提高药物的生物利用度，降低药物的刺激性与毒副作用等。

包合物的制备方法：

1. 饱和水溶液法 将环糊精配成饱和溶液，加入药物，混合 30 分钟以上环糊精起包合作用形成包合物。可定量地将包合物分离出来。

如大蒜油- β -CD 包合物的制备:按大蒜油和 β -CD 投料比 1:12 称取大蒜油,用少量乙醇稀释后,在不断搅拌下加入 β -CD 饱和水溶液中,调 PH 约为 5,在 20℃ 搅拌 5 小时,所得混悬液冷藏放置,抽滤,真空干燥。即得白色粉末状包合物,大蒜不良臭味基本上被遮盖。

2. 研磨法 取 β -CD 加入 2-5 倍量的水混合,研匀,加入药物(难溶性药物应先溶于有机溶剂中),充分研磨至糊状物,低温干燥后,再用适宜的有机溶剂洗净,干燥,即得。

· 冷冻干燥法 此法适用于制成包合物后易溶于水、且在干燥过程中易分解、变色的药物。所得成品疏松,溶解度好,可制成粉针剂。

4. 喷雾干燥法 此法适用于难溶性、疏水性药物。如地西洋与 β -CD 用喷雾干燥法制得的包合物。环糊精增加了地西洋的溶解度,也提高了地西洋的生物利用度。

上述几种方法适用的条件不一样,包含率与产率等也不相同。

在中药颗粒剂中的应用实例有挥发油 β -CD 包合物制备和消炎浸膏 β -CD 环糊精包合物制备等。

第三节 中药颗粒剂的质量要求

1. 辅料用量 颗粒剂加辅料量按制法不同,要求不一样,加用提取液制成清膏制粒,辅料不超过干膏量的 2 倍;如在加入药材细粉时,不超过清膏量的 5 倍。

2. 外观性状 颗粒剂应干燥,颗粒均匀,色泽一致,无吸潮、软化、结块、潮解等现象。

3. 溶化性 除另有规定外,取颗粒剂 10g 加热水 200ml,搅拌 5 分钟;可溶性颗粒剂应全部溶化或轻微浑浊,但不得有异物。泡腾颗粒剂应取单剂量颗粒剂 6 包(瓶)按下列方法测定,均应符合规定。取单剂量泡腾颗粒剂 1 包置 250ml 烧杯中,烧杯内盛有 200ml 水,水温为 15-25℃,应迅速产生二氧化碳气体,5 分钟内颗粒应完全分散或溶解在水中。凡规定检查溶出度和释放度的颗粒剂可不检查溶化性。

4. 检度 除另有规定外,照《中国药典》(2000 年版)附录 IXE 第二法(2)粒度测定法检查,不能通过一号筛(2000 μ m)与能通过五号筛(180 μ m)的总和不得超过供试量的 15%。细粒剂的粒度:不能通过五号筛(180 μ m)与能通过九号筛(75 μ m)的总和不得超过供试量的 10%。

5. 装量(或重量)差异 单剂量包装的颗粒剂应做装量差异检查,凡规定检查含量均匀度的颗粒剂,可不进行装量差异检查。

(1)装量差异:单剂量包装的颗粒剂的装量差异限度,应符合表 10-2 的规定。取供试品 10 包(瓶),除去包装,分别精密称定每包(瓶)内容物的重量,求出每包(瓶)内容物的装量与平均装量。每包(瓶)装量与平均装量相比较【凡无含量测定的颗粒剂,每包(瓶)的装量与标示装量相比较】,超出装量差异限度的颗粒剂不得多于 2 包(瓶),并不得有 1 包(瓶)超出装量差异限度 1 倍。

(2)装量:多剂量包装的颗粒剂,照最低装量检查法(附录 XF)检查,应符合规定。

6. 卫生学检查 应符合卫生部《药品卫生标准》的有关规定。

二、影响中药颗粒剂质量的因素

(一)药材原料

制备冲剂所选用药材不但注重地道药材、区分药材的真伪、质量优劣,而且要根据药树的特性分析其是否适宜此剂型。

(二)药材煎煮次数与时间

制备益母草冲剂,取同产地同批次药材水煎 1 次,时间 3 小时;水煎 2 次,第 1 次 2 小时,第 2 次 1 小时;水煎煮 3 次,每次 1 小时。3 种提取法的得膏率分别为 10.9%、13.8% 和 15.1%,以第 3 种方法为优。

但煎煮次数越多, 能源、工时消耗越大。所以大量生产冲剂, 一般采用两次煎煮, 二汁代水比较好。

(三) 清膏的比重

药材经水煎煮, 去渣浓缩后得清膏。经实践证明, 清膏比重越大, 和糖粉混合制粒或压块崩解时限越长。

(四) 颗粒的烘干温度与时间

颗粒干燥温度应逐渐升高, 否则颗粒的表面干燥后不仅会结成一层硬膜而影响内部水分的蒸发, 而且颗粒中的糖粉因遇高温能熔化, 使颗粒变坚硬而影响崩解。干燥温度一般控制为 60—80℃为宜。

[五] 颗粒的含水量

颗粒的含水量与机压时冲剂的成型质量及药品在贮藏期间质量变化有密切关系。含水量过高, 生产块状冲剂易粘冲, 贮存间易变质。含水量过少, 则不宜成块。颗粒含水量以控制在 3%—5% 为宜。

(六) 颗粒的均匀度

颗粒均匀度对颗粒剂的外观质量有较大影响。颗粒型的冲剂一般选用 14—18 目筛制成颗粒, 于 70℃ 以下烘干, 再用 10—12 目筛整粒即可。

颗粒剂的质量受多方面的因素影响; 今后如何进一步提高质量, 加强质量控制, 还应对药材的定性鉴别、含量分析、理化常数的测定等方面进行研究, 逐步向质量标准化、科学化作进一步的探讨。